

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08067621 A**(43) Date of publication of application: **12.03.96**

(51) Int. Cl.

**A61K 7/48**  
**A61K 7/00**  
**A61K 7/00**  
**A61K 31/685**  
**A61K 38/00**  
**C07F 9/10**

(21) Application number: **07153232**(22) Date of filing: **20.06.95**(30) Priority: **21.06.94 JP 06138637**(71) Applicant: **ADVANCED SUKIN RES  
KENKYUSHO:KK**(72) Inventor: **TANAKA SHINJI  
DOI HIROSHI  
YAMAMOTO NOBORU**

(54) **SKIN ACTIVATOR HAVING  
GLYCOSAMINOGLYCAN  
PRODUCTION-ACCELERATING ACTION**

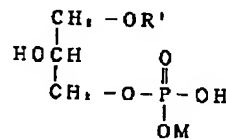
application having the compound as an active component  
manifests an excellent beauty skin effect.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

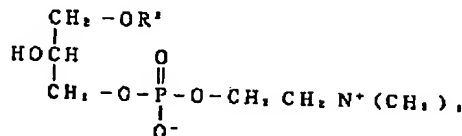
(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a skin activator having a glycosaminoglycan production- accelerating action and useful as a cosmetic and skin aging-inhibiting external application by using a specific lysophospholipid having high safety as an active component.

**CONSTITUTION:** This skin activator has one or more kinds of 1- acyllysophospholipid expressed by formula I and formula II ( $R^1$  is an 11-18C saturated fatty acid residue or an 18C fatty acid residue having 1-3 unsaturated double bands;  $R^2$  is a 13-18C saturated fatty acid residue or an 18C fatty acid residue having 1-3 unsaturated double bonds; M is H or an alkali metal) as active components. This skin activator gives a tension to skin and inhibits wrinkles. The mixing ratio of the 1-acyllysophospholipid is preferably 0.1-10wt.% of total volume of the skin external application or a medicine. A new and exceeding glycosaminoglycan production- -accelerating material is offered by the above method and the skin-activating external



I



II



(1)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-67621

(43) 公開日 平成8年(1996)3月12日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48	A E D			
7/00	E			
	A D P W			
31/685	A D A			
		A 6 1 K 37/ 22	A D T	
		審査請求 未請求 請求項の数3	OL (全 6 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-153232	(71) 出願人	591062065 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所 神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番地1
(22) 出願日	平成7年(1995)6月20日	(72) 発明者	田中 信治 茨城県つくば市梅園2-15-5
(31) 優先権主張番号	特願平6-138637	(72) 発明者	土井 浩 茨城県土浦市真鍋2-8-25 マイステージ7番館201
(32) 優先日	平6(1994)6月21日	(72) 発明者	山本 昇 神奈川県相模原市若松6-14-5
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 グリコサミノグリカン産生促進作用を有する皮膚活性化剤

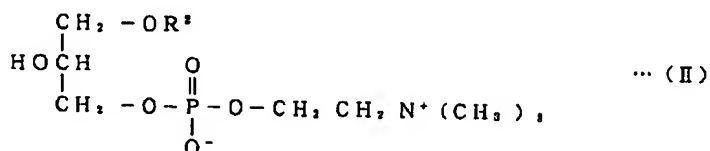
(57) 【要約】

【目的】 グリコサミノグリカン産生促進作用のより強い皮膚活性化剤およびそれを含む皮膚外用剤を提供する。

【構成】 下記一般式 (I) および (II) で表される \*



【化2】



【上式中、R<sup>1</sup> は炭素数11~18の飽和脂肪酸残基または炭素数18で、1~3個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基を表し、R<sup>2</sup> は炭素数13~18の飽和脂肪

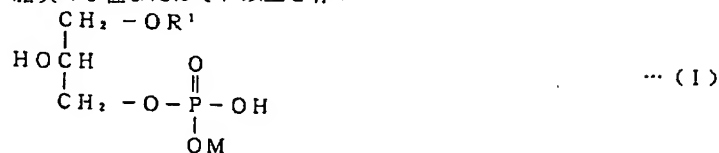
\* 1-アシルリゾリン脂質の1種またはそれ以上を有効成分として含有する皮膚活性化剤およびそれを含有する皮膚外用剤。

【化1】

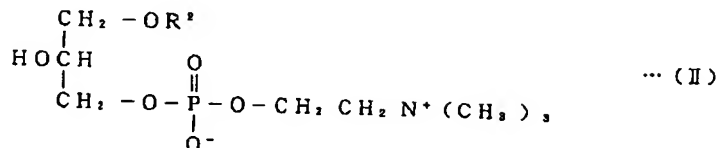
酸残基または炭素数18で、1~3個の不飽和2重結合を有する脂肪酸残基を表し、MはHまたはアルカリ金属原子を表す]

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) および (II) で表される 1-アシルリゾリン脂質の 1 種またはそれ以上を有 \*



## 【化 2】



【上式中、R<sup>1</sup> は炭素数 11～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、R<sup>2</sup> は炭素数 13～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、M は H またはアルカリ金属原子を表す】

【請求項 2】 請求項 1 に記載の皮膚活性化剤を含有する皮膚外用剤。

【請求項 3】 請求項 1 に記載の皮膚活性化剤を含有する皮膚老化防止外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、1-アシルリゾリン脂質誘導体を有効成分として含有する、グリコサミノグリカン産生促進作用を有する皮膚活性化剤に関する。この皮膚活性化剤は、化粧品および皮膚老化防止外用剤として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】 皮膚老化現象の一つに「潤い」や「張り」の低下や、それらに伴う「しわ」や「たるみ」などの強調があげられる。その成因は、未だ完全に解明されていないが、粧技誌、15, 77 (1981) (英訳名は J. Soc. Cosmet. Chem. Japan) や Cell Structure and Function, 9, 357 (1984) および Maria ら (Carbohydrate Research, 159, 127-136 (1987)) など報告されているように、皮膚細胞によるヒアルロン酸などのグリコサミノグリカン産生が加齢に伴い減少することが一因となり、皮膚の含水量の低下が皮膚機能に影響していると考えられている。この観点から、「しわ」や「たるみ」の防止のために、表皮からの水分の蒸散による損失を消極的に防止することを目として皮膚表面に油膜を形成する方法とならんで、親水成分の補給のためにグリコサミノグリカンの保水に着目し、鶏冠や Streptococcus 属微生物発酵由来のヒアルロン酸を種々の化粧品に配合することが行われているが、これらの化粧品はヒアルロン酸を皮膚表面に塗布す

\* 効成分として含有する皮膚活性化剤。

## 【化 1】

るだけの物であり、高分子であるヒアルロン酸は皮膚に吸収されず、その吸湿性による保湿作用を示すのみである。従って、洗い落とせば効果は消失し、本質から皮膚機能を改善するものではなかった。細胞レベルで皮膚細胞の機能そのものを賦活化し、保湿成分であるグリコサミノグリカンの産生能を向上させる物質としては、卵白酵素分解物またはその分画成分 (特開平 5-271049) が開発されてきたにすぎない。

【0003】 一方、リゾリン脂質は、一本鎖構造のために単独では水中で非常に微細なミセルを形成し、乳化系では微細なエマルジョンをつくる。その特徴として、乳化安定性およびデンプンの老化 (デンプン分子の再結晶化による硬化と離水現象) 防止があり、乳化剤や食パンなどの改質剤として用いられている。Uchida らの報告

(The Journal of Dermatology, 18, 523-527 (1991)) により、リゾホスファチジルコリンは、これをヘアレスラットの皮膚表面に塗布すると、皮膚内部に浸透するが、組織的になんら損傷を与えないことが明らかになっており、化粧品としての安全性が高い。このような観点から、リゾリン脂質を安全でかつ低刺激性で、かつ安定な乳化作用に着目した皮膚外用剤 (特開昭 63-41411) があるが、皮膚老化防止作用については全く触れられていない。また、リゾホスファチジルグリセロールを化粧品に配合し、その保湿作用を唱った特開平 3-161414 があるが、これも吸湿性のヒアルロン酸を皮膚表面に塗布した場合と同様に、洗い落とてしまうと効果は期待できない。

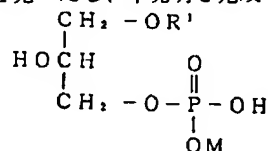
## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 以上の結果から、「潤い」や「張り」の低下や「しわ」に代表される老化に伴った皮膚の形態的な変化を防止する上で、保湿性を有する皮膚のグリコサミノグリカン量を増加させる細胞活性化剤は皮膚を内面から活性化するうえで有効である。一方、前述の皮膚化粧料に含有される有効成分よりもグリコサミノグリカン産生能が高い美肌剤の開発が望まれている。従って、本発明の目的はグリコサミノグリカン産

生促進作用のより強い皮膚活性化剤を提供することである。

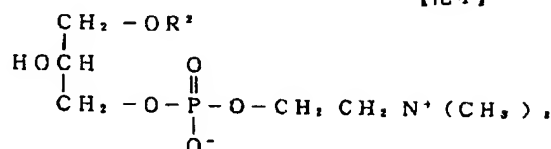
#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決することができるグリコサミノグリカン産生促進物質の探索を鋭意続けた結果、特定のリゾリン脂質が顕著なグリコサミノグリカン産生促進作用を有し、安全性の高い化合物であることを見だし、本発明を完成するに\*



… (I)

#### 【0008】



… (II)

【0009】〔上式中、R<sup>1</sup> は炭素数 11～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、R<sup>2</sup> は炭素数 13～18 の飽和脂肪酸残基または炭素数 18 で、1～3 個の不飽和 2 重結合を有する脂肪酸残基を表し、M は H またはアルカリ金属原子を表す〕上記一般式の 1-アシルリゾリン脂質は、市販のものであってもよく、あるいは市販のリゾリン脂質をホスホリパーゼ A<sub>2</sub> で処理することにより得ることもできる。あるいは、合成された 1, 2-ジアシルリゾリン脂質をホスホリパーゼ A<sub>2</sub> で処理することにより炭素数が一定の 1-アシルリゾリン脂質を得ることも可能である。また、グリセロホスホコリン 1 モルに対して 1 モル以下の脂肪酸無水物または脂肪酸ハライドを触媒下に反応させて得られるリゾホスファチジルゴリンの場合にも、一定の炭素鎖を有するものが得られる（特開昭 63-225388）。また、大豆由来などのリゾリン脂質をホスホリパーゼ A<sub>2</sub> で処理してもよい。

【0010】本発明の皮膚活性化剤において、R<sup>1</sup> が単一のアシル基である場合にはこれはオレイン酸に由来するアシル基であるのが好ましく、R<sup>2</sup> が単一のアシル基である時にはこれはリノレン酸に由来するアシル基であるのが好ましく、R<sup>2</sup> が天然物由来の 2 種類以上のアシル基を含む場合にはこれは大豆由来の脂肪酸残基であるのが好ましい。

【0011】本発明のグリコサミノグリカン産生促進作用を有する皮膚活性化剤は、皮膚に張りを保たせ、しわを防止することを目的とした老化防止化粧料のような化粧料として使用できる。以上の用途に対し、本発明のグリコサミノグリカン産生促進効果を得る場合には、1-アシルリゾリン脂質の配合割合は、皮膚外用剤や薬剤の

\*至った。

【0006】すなわち、本発明は、下記一般式 (I) および (II) で表される 1-アシルリゾリン脂質の 1 種またはそれ以上を有効成分として含有する皮膚活性化剤を提供する。

#### 【0007】

#### 【化 3】

#### 【化 4】

全容当たり、0.1～10 重量%が好ましい。使用量が 0.1 重量%未満ではグリコサミノグリカン産生促進の目的を十分発揮し得ず、一方 10 重量%を大幅に越えると不飽和脂肪酸を含有する際には酸化による有効成分の着色や異臭化、べたつき感などの問題が発生しやすく実質的でない。

【0012】本発明の皮膚活性化剤を含有する化粧料は、剤型は特に問わず、さらに有効成分として 1-アシルリゾリン脂質の他、通常の化粧料に用いられる各種の化粧成分および添加物、例えば、無機顔料、有機顔料、無機粉体、有機粉体、炭化水素類、シリコン類、エステル類、トリグリセリド類、ラノリン類、ワックス類、ロウ類、動植物油、界面活性剤、多価アルコール類、糖類、ビタミン類、アミノ酸類、酸化防止剤、防腐剤、香料、増粘剤等が配合されていてもよい。

#### 【0013】

【実施例】以下、実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものではないことは言うまでもない。

#### 実施例

まず、本発明に適用される 1-アシルリゾリン脂質の効果を評価する実験を行った結果を示す。

NB1 RGB 細胞によるグリコサミノグリカン産生評価  
グリコサミノグリカン産生促進評価に使用した細胞は、ヒト新生児皮膚線維芽細胞 NB1 RGB である。この細胞は、従来からこの種の試験で多用されており、上記試験に用いる細胞として適するものである。また、本試験では、ヒト由来の細胞を用いることから、人体への応用を考慮した薬物評価法としてより適当である。

【0014】NB1 RGB 細胞を直径 1.2 cm の培養デ

5

6

イッシュ (4 SWELL) に  $5 \times 10^4$  個/ディッシュの密度でまき、牛胎児血清を10%含むダルベッコ改変イーグル培地を用い、37℃で24時間培養した。その後、牛胎児血清を0.5%の濃度で含むダルベッコ改変イーグル培地に培地中濃度が0.5~100  $\mu$ Mとなるように各種1-アシルリゾリン脂質を添加した。24時間培養後、同濃度の1-アシルリゾリン脂質を添加した新たな0.5%牛血清含有培地に置換した。このとき培地に370 KBq/mlの $^3$ H-グリコサミンを加え、さらに24時間培養を続けた。培養終了後、0.1 M Tri 10 s · HCl (pH8) 中において2mgプロナーゼを添加し、50℃で1時間インキュベートした。キャリアーと\*

\*して100  $\mu$ gヒアルロン酸の共存下にセチルピリジウムクロリドを最終濃度が1%となるように添加し、生成する沈殿を遠心分離した。1%セチルピリジウムクロリド水溶液1mlでこの沈殿を3回遠心洗浄後、0.5 MN a Cl を含有する0.05%セチルピリジウムクロリド水溶液0.2mlを添加し、激しく搅拌した。これに、乳化シンチレーター ACS II を5ml添加し、放射能を液体シンチレーションカウンターで計測し、コントロール値を基準に評価した。結果を、対照比較例とともに、下記の表1に示す。

【0015】

【表1】

表1 グリコサミノグリカン産生量 (対コントロール比)

濃 度	実施例						比較例	
	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	比較1	比較2
0 $\mu$ M	1	1	1	1	1	1	1	1
0.5	1	1	1.2	0.9	1	1		
5	1.1	1.1	1.9	1.1	3	4.7	1	1.2
10	1.3	1.5		1.9	4	6		
50	3.1	5.6	3		4.2	6		
100	5		2	4.5	5	7	1	1

【0016】

化合物1 大豆リン脂質より得たリゾリン脂質  
 化合物2 大豆リン脂質より得たリゾホスファチジルコリン  
 化合物3 1-リノレイル-リゾホスファチジルコリン  
 化合物4 1-リノレノイル-リゾホスファチジルコリン

※化合物5 1-パルミトイル-リゾホスファチジン酸

化合物6 1-オレオイル-リゾホスファチジン酸

比較1 1-デカノイル-リゾホスファチジルコリン

比較2 リゾホスファチジルグリセロール

次に、本発明の皮膚活性化剤含有化粧料の配合実施例を挙げる。

※

## 実施例1 (軟膏剤1)

	重量部
A 1-リノレノイル-リゾホスファチジルコリン	1
白色ワセリン	25
ステアリルアルコール	2.2
B プロピレングリコール	12
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量

100

Aに属する成分を湯浴上で溶かし(油相)、別にBに属する成分を加熱溶解する(水相)。油相に水相を加え、

搅拌し、乳化後冷却して軟膏剤を得た。

## 実施例2 (軟膏剤2)

	重量部
A 1-オレオイル-リゾホスファチジルコリン	2
白色ワセリン	40

7	8
セタノール	18
セスキオレインサンソルビタン	5
ラウロマクロゴール	0.5
B 防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量
全量	100

Aに属する成分を湯浴上で溶かし（油相）、別にBに属する成分を加熱溶解する（水相）。油相に水相を加え、\*10 \* 攪拌し、乳化後冷却して軟膏を得た。

#### 実施例 3（中性クリーム）

	重量部
1-リノレイル-リゾホスファチジルコリン	2
ステアリルアルコール	7
ステアリン酸	2
水添ラノリン	2
スクワレン	5
2-オクチルドデシルアルコール	6
POE (25) セチルアルコールエステル	3
グリセリンモノステアリン酸エステル	2
プロピレングリコール	5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100

精製水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃ ※℃に保つ（油相）。水相に油相を加え、予備乳化後ホモに保つ（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して70℃ ミキサーで均一に乳化し、中性クリームを得た。

#### 実施例 4（乳液）

	重量部
A 1-リノレノイル-リゾホスファチジルコリン	0.5
シリコーンKF56	2
ミリスチン酸イソプロピル	3
POE (20) POP (4) セチルエーテル	1
B グリセリン	3
ハイビスワコー105	0.2
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100

上記処方物AおよびBを70℃でそれぞれ融解し、Bに Aを加えて均一に乳化し、乳液とした。

#### 実施例 5（パック剤）

	重量部
1-アシルリゾリン脂質（大豆）	3
エチルアルコール	10
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	5
ポリエチレングリコール4000	1
ポリビニルアルコール	10

9	10
酢酸ビニル樹脂エマルジョン	13
酸化チタン	12
オリーブ油	3
スクワレン	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量
全量	100

各成分を均一に溶解してパック剤を得た。

10

# 実施例 6 (化粧水)

	重量部
1-オレオイル-リゾホスファチジン酸	0.5
グリセリン	4
1,3-ブチレングリコール	4
エタノール	7
P OE (20) オレイルアルコール	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量
全量	100

精製水に、グリセリン、1,3-ブチレングリコールを溶解する。また、別にエタノールに1-オレオイル-リゾホスファチジン酸およびP OE (20) オレイルアルコールを溶解し、これを前記水溶液に加えて溶解し、濾過して化粧水を得た。

# 【0017】

【発明の効果】以上の如く、本発明により、新規でかつ顕著なグリコサミノグリカン産生促進物質が提供され、この化合物を有効成分とする皮膚活性化外用剤は優れた美肌効果を発揮し得る。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A 61 K 38/00

C 07 F 9/10

識別記号

A D T

庁内整理番号

B 9155-4H

F I

技術表示箇所